ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. Cela permettra d'identifier rapidement de nouvelles informations de sécurité. Les professionnels de santé doivent signaler toute réaction indésirable suspectée. Voir la rubrique 4.8 pour les modalités de signalisation des réactions indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

EVARREST, matrice pour colle

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

EVARREST contient par cm^2

Fibrinogène humain	8,1 mg
Thrombine humaine	40 UI

Excipient(s) à effet notoire :
Contient jusqu'à 2,7 mmol (62 mg) de sodium par matrice pour colle.
Pour la liste complète des excipients, voir la rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Matrice pour colle.
EVARREST est un produit bio-résorbable de couleur blanche à jaune constitué d'une matrice flexible recouverte de fibrinogène humain et de thrombine humaine. La face active de la matrice pour colle est couverte de poudre, et la face non active présente un motif d'ondes en relief.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

EVARREST est indiqué chez l'adulte comme traitement adjuvant hémostatique en chirurgie lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes, afin d'améliorer l'hémostase (voir la rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

L'utilisation d'EVARREST est réservée aux chirurgiens expérimentés.

Posologie
La quantité de matrice pour colle EVARREST à appliquer et la fréquence d'application doivent toujours être déterminées en fonction des besoins cliniques du patient.

La quantité de matrice pour colle EVARREST à appliquer dépend de l'étendue et de l'emplacement du site de saignement à traiter. La matrice pour colle EVARREST doit être appliquée de façon à ce qu'elle s'étende d'environ 1 à 2 cm au-delà des marges de la zone de saignement ciblée. Elle peut être coupée à la taille et la forme requises pour s'adapter au mieux à la zone de saignement.

Les zones de saignement plus grandes que celles qui peuvent être couvertes par une seule unité d'EVARREST n'ont pas fait l'objet d'études cliniques. EVARREST ne doit être utilisé qu'en couche unique avec un débordement d'environ 1 à 2 cm sur les tissus sans saignement ou sur une matrice pour colle EVARREST adjacente.

Plusieurs sites de saignement peuvent être traités simultanément. Au total, une quantité maximale équivalente à deux unités de 10,2 cm x 10,2 cm peut rester en place dans le corps, en raison d'une expérience limitée sur le long terme avec des quantités plus importantes. L'utilisation de plus de quatre matrices pour colle de 10,2 cm x 10,2 cm, ou l'utilisation chez des patients qui ont précédemment été traités avec EVARREST, n'a pas été étudiée.

Si l'hémostase n'est pas atteinte avec une application d'EVARREST, il est possible de renouveler l'application. Voir les instructions ci-dessous.

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité d'EVARREST chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration
Pour application épilésionnelle uniquement. EVARREST doit être appliqué en effectuant une compression manuelle ferme d'environ 3 minutes.

1. À l'aide de ciseaux stériles, découper soigneusement la matrice pour colle EVARREST à la taille et à la forme nécessaires pour s'adapter et maintenir le contact avec la zone de saignement et avec un débordement de la zone d'environ 1 à 2 cm. Garder la face active poudreuse de couleur blanche/jaune de la matrice pour colle EVARREST orientée vers le bas quand elle se trouve sur le plateau.

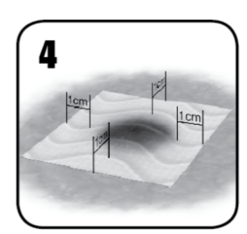


2. Si nécessaire, retirer l'excès de sang ou de liquide du site d'application afin d'améliorer la visibilité. La source du saignement doit être clairement identifiée car il faut s'assurer d'appliquer EVARREST directement sur la source du saignement en la recouvrant complètement. EVARREST peut être utilisé sur une zone de saignement actif.

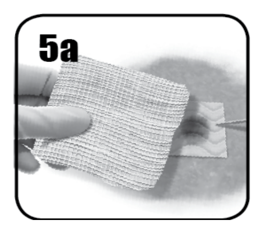
3. Appliquer la face active de la matrice pour colle EVARREST sur la zone de saignement en assurant un contact complet avec les tissus. Le produit est activé lors du contact avec du liquide, il adhère et s'adapte aux tissus.



4. Appliquer une matrice pour colle EVARREST de taille appropriée afin de couvrir entièrement la zone de saignement, avec un débordement d'environ 1 à 2 cm sur les tissus sans saignement, et permettre l'adhérence au site de la plaie.



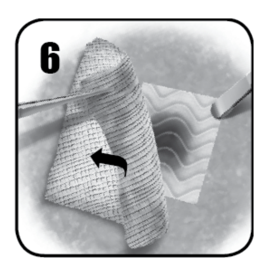
5a) Maintenir une gaze chirurgicale sèche ou humide ou des compresses de laparotomie sur la matrice pour colle EVARREST afin d'assurer le contact complet avec la surface de saignement.



5b) Afin d’assurer l'hémostase, effectuer immédiatement une compression manuelle suffisante sur toute la surface de la matrice pour colle EVARREST (y compris sur la zone de débordement)pour empêcher tout saignement. Maintenir la compression pendant environ 3 minutes, afin de contrôler le saignement.



6. Retirer délicatement la gaze chirurgicale ou les compresses de laparotomie du site d'application, sans affecter ni déplacer la matrice pour colle EVARREST ou le caillot. Inspecter la matrice pour colle EVARREST afin de vérifier que l'hémostase est obtenue et s'assurer qu'il n'y a pas de pli sur la zone de saignement. Si la position n'est pas satisfaisante, retirer la matrice pour colle EVARREST et utiliser une nouvelle matrice pour colle EVARREST. EVARREST restera en place et adhérera aux tissus, et sera résorbée.



7. Le site d'application doit être surveillé pendant l'opération afin de vérifier que l'hémostase est maintenue.

Réapplication

- Une ré-application peut être nécessaire s'il existe des plis ou des ondulations sur la matrice pour colle EVARREST. Si la position de la matrice pour colle EVARREST n'est pas satisfaisante, retirer la matrice pour colle EVARREST utilisée et répéter la procédure d'application ci-dessus avec une nouvelle matrice pour colle EVARREST.

- Si le saignement est dû à une couverture insuffisante de la zone de saignement, il est possible d'appliquer des matrices pour colle EVARREST supplémentaires. Appliquer en une seule couche et s'assurer que les bords recouvrent (d'environ 1 à 2 cm) la matrice pour colle EVARREST déjà en place.

- Si le saignement est dû à une adhérence incomplète aux tissus (lorsque le saignement persiste sous le pansement), retirer la matrice pour colle EVARREST et utiliser une nouvelle matrice pour colle EVARREST.

- Si le saignement persiste pendant ou après la durée de compression spécifiée, retirer la matrice pour colle EVARREST utilisée et inspecter le site de saignement. Si aucune autre mesure hémostatique primaire (techniques chirurgicales standard) ne semble être nécessaire, répéter la procédure d'application ci-dessus avec une nouvelle matrice pour colle EVARREST.

4.3 Contre-indications

- EVARREST ne doit pas être utilisé pour traiter une hémorragie sévère de grandes artères ou veines pour lesquelles la paroi vasculaire lésée nécessite une réparation avec maintien du flux sanguin.En effet, ceci impliquerait une exposition continue d'EVARREST au flux sanguin et/ou à la pression exercée lors dela cicatrisation et conduirait donc à l'absorption du produit.

- EVARREST ne doit pas être appliqué par voie intravasculaire.

- EVARREST ne doit pas être utilisé dans des espaces clos (par exemple, dans, autour ou à proximité de foramina osseux ou de zones de confinement osseux) car le gonflement peut entraîner une compression des nerfs ou des vaisseaux sanguins.

- EVARREST ne doit pas être utiliséen présence d'une infection active ou dans des zones contaminées du corps car cela pourrait entraîner une infection.

- Les réactions d'hypersensibilité aux substances actives ou aux excipients listés dans la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pour application épilésionnelle uniquement.

Application intravasculaire
Ne pas appliquer par voie intravasculaire. Des complications thromboemboliques mettant en jeu le pronostic vital peuvent se produire si la préparation est involontairement appliquée en intravasculaire.

Saignement artériel
EVARREST ne doit pas être utilisé à la place de sutures ou d'autres méthodes mécaniques de ligature pour le traitement de saignements artériels majeurs.

Applications pour lesquelles des données suffisantesne sont pas disponibles
Il n'existe pas de données suffisantes disponibles concernant l'utilisation de ce produit dans le collage de tissus, en neurochirurgie,dans le traitement des saignements avec application via un endoscope flexible, en chirurgie vasculaire ou dans le traitement des anastomoses gastro-intestinales.

Réactions contre un corps étranger
Comme avec tout matériel implanté, des réactions contre un corps étranger sont possibles. EVARREST ne doit être utilisé qu'en couche unique avec un recouvrement d'environ 1 à 2 cm sur les tissus sans saignement, pour permettre l'adhérence au site de la plaie. La taille de la matrice pour colle EVARREST doit être limitée à la taille nécessaire pour obtenir l'hémostase.

Réactions d'hypersensibilité
Comme pour tout produit à base de protéines, des réactions d'hypersensibilité de type allergique sont possibles. Les signes de réactions d'hypersensibilité incluent :urticaire, éruption cutanée généralisée, oppression thoracique, sibilances, hypotension et anaphylaxie. Si ces symptômes apparaissent, l'administration doit être immédiatement interrompue. En cas de choc, le traitement médical standard pour choc doit être instauré.

Contient du sodium
EVARREST contient jusqu'à 2,7 mmol (62 mg) de sodium par matrice pour colle. Cette information doit être prise en compte chez les patients suivant un régime contrôlé en sodium.

Sécurité virale
Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection clinique des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma ainsi que la mise en œuvre dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC, et vis-à-vis du virus non enveloppé VHA.

Les mesures prises peuvent être d'efficacité limitée vis-à-vis des virus non-enveloppés tels que le parvovirus B19. L'infection par le parvovirus B19 peut être sévère chez le fœtus et chez les personnes atteintes de certains types d'anémies ou d'un déficit immunitaire.

Il est fortement recommandé qu'à chaque administration d'EVARREST à un patient, le nom et le numéro de lot du produit soient enregistrés afin de maintenir un lien entre le patient et le lot du produit.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude formelle d'interaction n'a été réalisée.

De même que pour les produits analoguesou les solutions de thrombine, le produit peut être dénaturé après exposition à des solutions contenant de l'alcool, de l'iode ou des métaux lourds (par exemple, des solutions antiseptiques). Ces substances doivent être éliminées autant que possible avant l'application du produit.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

La sécurité des colles/hémostatiques à base de fibrine lors de l'utilisation chez la femme enceinte ou pendant l'allaitement n'a pas été établi au cours d'essais cliniques contrôlés. Les études expérimentales chez l'animal sont insuffisantes pour évaluer la sécurité en ce qui concerne la fertilité, la reproduction, le développement de l'embryon ou du fœtus, le déroulement de la grossesse et le développement péri- et post-natal.

C'est pourquoi EVARREST ne doit être administré aux femmes enceintes ou qui allaitent uniquement que si cela est cliniquement indiqué.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Une hypersensibilité ou des réactions allergiques (qui peuvent inclure : angio-œdème, brûlure et piqûre au site d'application, bronchospasme, frissons, rougeurs, éruptions cutanées généralisées, céphalées, urticaire, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, fourmillements, vomissements, respiration sifflante) peuvent survenir dans de rares cas chez des patients traités avec des colles/hémostatiques à base de fibrine. Dans des cas isolés, ces réactions ont évolué vers une anaphylaxie sévère. De telles réactions peuvent être observées en particulier si la préparation est appliquée de manière répétée ou administrée à des patients présentant une hypersensibilité connue aux constituants du produit.

La formation d'anticorps contre les composants de colles/hémostatiques à base de fibrine survient rarement ; il existe également un risque de réaction anaphylactique (voir la rubrique 4.4).

Des complications thromboemboliques peuvent survenir si la préparation est involontairement appliquée en intravasculaire (voir la rubrique 4.4).

Concernant la sécurité vis-à-vis des agents transmissibles, voir la rubrique 4.4.

Résumé du profil de sécurité
Les données de sécurité concernant EVARREST correspondent aux types de complications post-opératoires généralement liées au cadre chirurgical des essais et à la maladie sous-jacente des patients. Dans les essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment signalés ont été des hémorragies et une augmentation du taux de fibrinogène et les effets indésirables les plus graves ont été l'inhalation, l'embolie pulmonaire et l'hémorragie.

Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau
Les données des quatre essais cliniques contrôlés et d'un essai clinique non contrôlé avec EVARREST ont été regroupées dans une base de données et les fréquences d'occurrence décrites dans le tableau ci-dessous proviennent de cettebase de données. Dansces analyses intégrées, 243 patients ont été traités avec EVARREST et 110 patients ont été traités avec le traitement témoin.

Les catégories suivantes sont utilisées pour classer les effets indésirables par fréquence d'apparition : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; et très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 Résumé des effets indésirables à EVARREST

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Terme préféré	Fréquence
Affections vasculaires	Thrombose veineuse profonde	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Inhalation/fausse route Épanchement pleural Embolie pulmonaire	Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Distension abdominale Ascites Hémorragie • Hémorragie gastro-intestinale • Hémorragie intra-abdominale Accumulation de liquide intra-abdominal localisée Collection liquidienne péripancréatique	Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent
Investigations	Augmentation du taux de fibrinogène sanguin	Fréquent
Lésions, intoxications et complications liées à l'intervention	Hémorragie post-opératoire	Fréquent

Signalisation des réactions indésirables suspectées
La signalisation de réactions indésirables suspectées après l'autorisation de mise sur le marché du produit médicamenteux est importante. Elle permet l'évaluationcontinue du rapport bénéfice/risquedu

produit médicamenteux. Les professionnels de santé sont priés de signaler toute réaction indésirable via le système national de déclaration listé en Annexe V.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été signalé.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antihémorragique, hémostatiques locaux, code ATC : B02BC30

EVARREST contient du fibrinogène et de la thrombine humains sous forme de couche sèche à la surface d'une matrice pour colle composite résorbable. Au contact des liquides physiologiques, par exemple le sang, la lymphe, ou de sérum physiologique, les composants du revêtement sont activés, et la réaction du fibrinogène et de la thrombine initie la dernière phase de la coagulation physiologique du sang. Le fibrinogène est converti en monomères de fibrine qui polymérisent spontanément pour former un caillot de fibrine qui maintient fermement la matrice pour colle à la surface de la plaie. La fibrine est ensuite réticulée par le facteur XIII endogène, entraînant la création d'un solide réseau de fibrine mécaniquement stable présentant de bonnes propriétés adhésives.

La matrice pour colle composite est constituée de polyglactine 910 et de cellulose oxygénée régénérée, un hémostatique couramment utilisé. La matrice pour colle fournit un soutien physique et une grande surface pour les composants biologiques, elle confère une intégrité mécanique inhérente au produit et facilite la formation de caillots. La formation du caillot facilitée par EVARREST est intégrée à la matrice pour colle, formant une barrière mécanique aux saignements et renforçant le site de la plaie. La cicatrisation naturelle se produit alors que la fibrine se dégrade et que le produit est absorbé par l'organisme. L'absorption est considérée comme complète après environ 8 semaines, comme cela a été observé chez les modèles animaux rongeurs et porcins.

Des études cliniques démontrant l'hémostase pour des saignements légers ou modérés des tissus mous ont été menées chez un total de 141 sujets (111 traités avec EVARREST et 30 avec le témoin) subissant une intervention chirurgicale abdominale, rétropéritonéale, pelvienne et thoracique (non cardiaque). Un autre essai réalisé chez 91 patients subissant une intervention chirurgicale abdominale, rétropéritonéale, pelvienne, et thoracique (non cardiaque) (59 patients traités avec EVARREST et 32 avec le témoin) a montré une hémostase pour des saignements importants des tissus mous. Une étude clinique menée chez 104 patients subissant une intervention chirurgicale hépatique (59 patients traités avec EVARREST et 45 avec le témoin) a démontré une efficacité hémostatique pour des saignements persistants du parenchyme.

L'Agence Européenne du Médicament a accordé à un report concernant l’obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec EVARREST dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement des hémorragies liées à une intervention chirurgicale (voir la rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

EVARREST est destiné à une application épilésionnelle uniquement. L'administration intravasculaire est contre-indiquée et peut provoquer un thromboembolisme. En conséquence, aucune étude pharmacocinétique intravasculaire n'a été réalisée chez l'homme.

Des études ont été menées chez le lapin pour évaluer l'absorption et l'élimination de la thrombine lorsqu'elle est appliquée à la surface découpée du foie après hépatectomie partielle. En utilisant de la thrombine marquée à l'iode (^{125}I), une absorption lente de peptides biologiquement inactifs résultant de

la décomposition de la thrombine a été observée, avec une C_{max} dans le plasma après 6 à 8 heures. À la C_{max}, la concentration plasmatique représentait seulement 1 à 2 % de la dose appliquée.

Les colles/hémostatiques à base de fibrine sont métabolisés de la même manière que la fibrine endogène par fibrinolyse et phagocytose.

Une fois les composants biologiques résorbés, les composants de la matrice pour colle (polyglactine 910 et cellulose oxygénée régénérée) sont entièrement résorbés. Dans les études animales, EVARREST a été résorbé en 56 jours quand il était utilisé à la dose clinique prévue.

5.3 Données de sécurité préclinique

L'efficacité hémostatique d'EVARREST a été démontrée dans un certain nombre de modèles animaux évaluant, entre autres critères, la durée de l'atteinte d'une hémostase et la perte de sang post-traitement.

Les données non cliniques sur les composants de la matrice pour colle fondées sur des études de cytotoxicité, de sensibilisation, réactivité intradermique, toxicité systémique aiguë, pyrogénicité induite, toxicité subchronique, génotoxicité, implantation et hémocompatibilité ne révèlent aucun risque particulier pour l'Homme.

Une étude sur 90 jours réalisée chez le rat visant à évaluer la toxicité systémique subchronique et l'immunogénicité d'EVARREST après implantation sous-cutanée n'a révélé aucun signe d'effets toxiques ni aucune preuve d'une augmentation de l'immunogénicité comparativement aux colles à base de fibrine.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Matrice composite (Polyglactine 910 et cellulose oxygénée régénérée) 20 mg/cm^2
Chlorhydrate d'arginine
Glycine
Chlorure de sodium
Citrate de sodium
Chlorure de calcium
Albumine humaine
Mannitol
Acétate de sodium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Une fois le sachet en aluminium ouvert, EVARREST peut rester sur le champ stérile afin d'être disponible pour une utilisation tout au long de l'intervention chirurgicale.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Matrice pour colle de taille 10,2 cm x 10,2 cm dans un plateau (polyester) et contenue dans un sachet en aluminium (feuille de polyester laminée en aluminium) scellé.
Boîte de 1.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le mode d'emploi est également décrit dans la notice.

Manipulation d'EVARREST

- EVARREST est prêt à l'emploi dans des emballages stériles et doit être manipulé stérilement dans des conditions aseptiques. Jeter les emballages endommagés.
- Pour ouvrir l'emballage, retirer le sachet aluminium du carton, ouvrir soigneusement le sachet (décoller) en évitant tout contact avec l'intérieur du sachet ou avec le plateau blanc stérile contenant EVARREST.
- Retirer le plateau blanc stérile du sachet et le placer sur le champ stérile.
- Tenir fermement le plateau dans la paume de la main, en s'assurant que le côté avec les trous soit orienté vers le haut, et utiliser les onglets sur le côté du plateau pour retirer le haut du plateau avec l'autre main.
- La partie inférieure du plateau contient EVARREST dont la face active est orientée vers le bas. La face active est d'apparence poudreuse. La face non active présente un motif d'ondes en relief.
- S'assurer qu'EVARREST reste sec après ouverture de l'emballage. Le produit peut rester sur le champ stérile afin d'être disponible pour une utilisation tout au long de l'intervention chirurgicale. EVARREST ne colle pas aux gants, pinces ou instruments chirurgicaux.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Omrix Biopharmaceuticals NV
Leonardo Da Vincilaan 15
1831 Diegem
Belgique
Téléphone : +32 2 746 30 00
Fax : + 32 2 746 30 01

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/868/001

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/ DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : JJ mois AAAA

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Web de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

ANNEXE II

A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D’ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE(S) DE L’AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D’UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D’UNEUTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANT(S) DES SUBSTANCES ACTIVES D’ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE(S) DE L’AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du(es) fabricant(s) de la/des substance(s) active(s) d'origine biologique
Omrix Biopharmaceuticals Ltd.
Plasma Fractionation Institute (PFI), MDA Blood Bank
Sheba Hospital
Ramat Gan 52621
POB 888
Kiryat Ono 55000
Israël

Nom et adresse du(es) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots
OmrixBiopharmaceuticalsN.V.
Leonardo Da Vinci Laan 15
B-1831 Diegem
Belgique

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D’UTILISATION

Médicaments soumis à prescription médicale « restreinte », réservés à certains domaines spécialisés (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

- **Libération officielle des lots**

Conformément à l’article 114 de la directive 2001/83/CE, la libération officielle des lots sera effectuée par un laboratoire d’État ou un laboratoire désigné à cet effet.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l’autorisation de mise sur le marché doit soumettre le premier rapport actualisé périodique de sécurité pour ce produit dans un délai de six mois suivant l'autorisation. En conséquence, le titulaire de l’autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l’Union (liste EURD) prévues à l'article 107c (7), de la directive 2001/83/CE et publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D’UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l’autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le plan de gestion des risques adopté et présenté dans le module 1.8.2 de l’autorisation de mise sur le marché ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du plan de gestion des risques. Un plan de gestion des risques actualisé sera soumis :

- À la demande de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) ;
- Dès lors que le système de gestion des risques est modifié,notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque la soumission d'un rapport périodique actualisé relatif à la sécurité (PSUR) coïncide avec la mise à jour du plan de gestion des risques, les deux documents peuvent être soumis en même temps.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Boîte et sachet en aluminium

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

EVARREST, matrice pour colle

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

EVARREST contient par cm^2 :

Fibrinogène humain	8,1 mg
Thrombine humaine	40 UI

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Matrice composite (Polyglactine 910 et cellulose oxygénée régénérée)
Chlorhydrate d'arginine
Glycine
Chlorure de sodium
Citrate de sodium
Chlorure de calcium
Albumine humaine
Mannitol
Acétate de sodium

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Matrice pour colle (10,2 cm x 10,2 cm)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour application épilésionnelle.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

PÉR

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou tout déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Omrix Biopharmaceuticals NV
Leonardo Da Vincilaan 15
1831 Diegem
Belgique

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/868/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

EVARREST, matrice pour colle
Fibrinogène humain, thrombine humaine

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. Cela permettra d'identifier rapidement de nouvelles informations de sécurité. Vous pouvez aider en signalant les effets secondaires dont vous pourriez être l'objet. Voir la fin de la rubrique 4 pour la façon de signaler les effets secondaires.

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.

- Conservez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Pour toute autre question, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet secondaire, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir la rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce qu'est EVARREST et dans quel cas est-il utilisé ?

EVARREST est une association de produits constituée d'une matière résorbable (matrice) recouverte de fibrinogène humain et de thrombine humaine.

Le fibrinogène est une protéine extraite du sang qui forme un caillot de fibrine sous l'action de l'enzyme thrombine. Lorsque le revêtement de poudre sèche d'EVARREST est mouillé, la thrombine agit sur le fibrinogène pour former rapidement un caillot. Le caillot de fibrine s'intègre alors à la matrice pour colle EVARREST qui adhère fermement aux tissus environnants.

EVARREST est appliqué lors d'interventions chirurgicales chez des sujets adultes, pour arrêter les saignements et les suintements pendant l'intervention. Il est appliqué directement sur les tissus sur lesquels il adhère fermement et arrête le saignement. Il est laissé en place après l'intervention chirurgicale et est résorbé par l'organisme.

2. Quelles sont les informations à connaîtreavant d'être traité(e) avec EVARREST:

Votre chirurgien ne doit pas vous traiter avec EVARREST dans les circonstances suivantes :

EVARREST ne doit pas être utilisé pour réparer des lésions de grandes artères ou veines où le produit est exposé à une pression et un flux sanguin constant.

EVARREST ne doit pas être appliqué à l'intérieur des vaisseaux sanguins.

EVARREST ne doit pas être utilisé dans des espaces clos (par exemple, dans, autour ou à proximité d'ouvertures ou passages dans l'os ou d'autres zones de confinement autour de l'os), où il pourrait gonfler et comprimer les nerfs ou les vaisseaux sanguins.

EVARREST ne doit pas être utilisé en présence d'une infection active ou dans des zones contaminées du corps car cela pourrait entraîner une infection.

Vous ne devez pas être traité(e) avec EVARREST si vous êtes allergique au fibrinogène humain, à la thrombine humaine ou à l'un des autres composants de ce médicament (mentionnés à la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Applications pour lesquelles des données suffisantes ne sont pas disponibles
L'utilisation d'EVARREST n'a pas été étudiée dans les procédures suivantes, par conséquent, il n'existe aucune information démontrant son efficacité :

- coller des tissus entre eux
- intervention chirurgicale au niveau du cerveau ou de la moelle épinière
- contrôle des saignements dans l'estomac ou les intestins en appliquant le produit via un endoscope (tube)
- fermer les réfections lors de chirurgies au niveau des intestins.

Réactions contre un corps étranger
Comme avec tout produit implanté, le corps peut développer une réaction contre un corps étranger. Cela pourrait entraîner des problèmes de cicatrisation. EVARREST ne doit être utilisé qu'en couche unique avec un recouvrement d'environ 1 à 2 cm sur les tissus sans saignement, pour lui permettre d'adhérer au site de saignement. La taille de la matrice pour colle EVARREST doit être limitée à la taille nécessaire pour arrêter le saignement.

Réactions d'hypersensibilité
Des réactions d'hypersensibilité de type allergique sont possibles. Les signes de telles réactions comprennent : urticaire, éruption cutanée, oppression thoracique, respiration sifflante, baisse de la pression artérielle et anaphylaxie (une réaction grave d'apparition rapide). Si ces symptômes se produisent pendant l'intervention chirurgicale, l'utilisation du produit doit être immédiatement interrompue.

Sécurité Virale
Lorsque des médicaments sont préparés à partir de sang ou de plasma humain, des mesures de prévention de la transmission d'agents infectieux sont mises en place. Celles-ci comprennent une sélection soigneuse des donneurs de sang et de plasma de façon à exclure les donneurs risquant d'être porteurs d'infections, et le contrôle de chaque don et des mélanges de plasma pour la présence de virus/d'infection.
Les fabricants de ces médicaments mettent également en œuvre dans leur procédé de fabrication des étapes capables d'éliminer ou d'inactiver les virus.

Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission de maladies infectieuses ne peut être totalement exclu. Ceci s'applique également à tous les virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces pour lutter contre le risque d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B, le virus de l'hépatite C et le virus de l'hépatite A.
Les mesures prises peuvent être d'efficacité limitée vis-à-vis des virus non-enveloppés tels que le parvovirus B19. L'infection par le parvovirus B19 peut être sévère chez le fœtus et chez les personnes atteintes de certains types d'anémies ou d'un déficit immunitaire.

Il est fortement recommandé qu'à chaque traitement avec EVARREST, le nom et le numéro de lot du médicament soient enregistrés afin d'assurer la traçabilité des lots utilisés.

Enfants et adolescents

L'utilisation d'EVARREST n'est pas recommandée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et EVARREST

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse, allaitement et fertilité

Il n'existe pas suffisamment d'informations pour savoir si des risques particuliers sont associés à l'utilisation d'EVARREST pendant la grossesse ou pendant l'allaitement, ou s’il peut affecter la fertilité. Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou si vous envisagez de l’être, demandez conseil à votre médecin avant d’utiliser ce médicament.

EVARREST contient du sodium

Ce médicament contient jusqu'à 2,7 mmol (62 mg) de sodium par matrice pour colle EVARREST.Cette information doit être prise en compte chez les patients suivant un régime contrôlé en sodium.

3. Comment utiliser EVARREST

Le chirurgien appliquera EVARREST lors de votre opération. Il est appliqué en appuyant fermement pendant environ 3 minutes sur les tissus présentant un saignement. EVARREST est activé au contact du sang ou d'autres fluides et adhèrera fermement aux tissus. Il est laissé en place et est absorbé par l'organisme en 8 semaines environ.

La matrice pour colle EVARREST peut être découpée à la taille et la forme requises pour s'adapter au mieux à la zone de saignement. La quantité de matrice pour colle EVARREST qui sera appliquée dépend de l’étendue et de l'emplacement du site de saignement à traiter pendant l'opération. Il ne faut utiliser qu'une seule couche de matrice pour colle EVARREST. Deux unités maximum de 10,2 cm x 10,2 cm peuvent être utilisées pour couvrir toute la zone de saignement, avec un débordement d'environ 1 à 2 cm. Si le saignement persiste, la matrice pour colle EVARREST peut être enlevée et une nouvelle matrice pour colle peut être appliquée.

La quantité totale de matrices pour colle EVARREST laissées dans le corps après l'opération ne doit pas dépasser la taille de deux matrices pour colle de 10,2 cm x 10,2 cm.

4. Effets secondaires possibles

Comme tous les médicaments, cette matrice pour colle peut causer des effets secondaires, bien qu’ils ne soient pas ressentis par tous. Les effets secondaires suivants qui se sont produits lors d'études cliniques ont été considérés comme dus à l'utilisation d'EVARREST :

Effets secondaires les plus graves
Saignements (hémorragies)

- intestinaux (hémorragies gastro-intestinales) ; ces saignements étaient peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100).
- abdominaux (hémorragies intra-abdominales) ; ces saignements étaient peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100).

- Après l'intervention chirurgicale (hémorragies post-opératoires) ; ces saignements étaient fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10).

Caillot de sang (thrombo-embolie)
- Au niveau des veines, particulièrement des jambes (thrombose veineuse profonde)
- Au niveau des artères qui irriguent les poumons (embolie pulmonaire)

Ces deux effets étaient peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100).

Apport liquidien involontaire dans les voies respiratoires (inhalation/fausse route) ; cet effet était peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100).

Si vous présentez des symptômes tels que des vomissements avec du sang, du sang dans vos selles, du sang dans le tube de drainage de votre abdomen, un gonflement ou une décoloration de la peau des extrémités des membres, des douleurs à la poitrine et un essoufflement, et/ou d'autres symptômes liés à votre opération, veuillez immédiatement prendre contact avec votre médecin ou chirurgien.

Autres effets secondaires
D'autres effets secondaires qui ont été rapportés au cours des essais cliniques avec EVARREST comprenaient :

Fréquemment (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :
- des complications post-opératoires des plaies (y compris hémorragie et infection pendant ou après l'intervention chirurgicale).
- augmentation du taux des protéines de la coagulation sanguine (fibrinogène).

Peu fréquemment(pouvant affecter de 1 personne sur 100 à moins de 1 personne sur 10) :
- accumulation post-opératoire de liquide et d'air dans l'estomac (abdomen) ou les poumons après la chirurgie (épanchement pleural, distension abdominale, ascites, accumulation de liquide dans le pancréas).

EVARREST contient les composants des colles de fibrine. Les colles de fibrine peuvent, dans de rares cas (jusqu'à 1 personne sur 1000), provoquer une réaction allergique. Si vous développez une réaction allergique, vous pourriez présenter un ou plusieurs des symptômes suivants : gonflement de la peau (angio-œdème), éruption cutanée, urticaire ou papules, oppression thoracique, frissons, bouffées vasomotrices, céphalées, hypotension, léthargie, nausées, agitation, augmentation du rythme cardiaque, fourmillements, vomissements ou respiration sifflante. Si vous présentez certains de ces symptômes après l'intervention chirurgicale, vous devez consulter votre médecin ou chirurgien.

Il est théoriquement possible que vous développiez des anticorps contre les protéines présentes dans EVARREST, ces anticorps pourraient potentiellement interférer avec la coagulation sanguine. La fréquence de ce type d'événement n'est pas connue (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Signalisation des effets secondaires

Si vous présentez des effets secondaires, parlez-en à votre médecin. Ceux-ci comprennent tous les effets secondaires possibles non mentionnés dans cette notice. Vous pouvez également signaler des effets secondaires directement via le système national de déclaration listé en Annexe V. En signalant les effets secondaires vous aiderez à fournir plus d'informations sur la sécurité de ce médicament.

5. Comment conserver EVARREST

EVARREST doit être tenu hors de la vue et de la portée des enfants.
EVARREST ne doit pas être utilisé après la date de péremption indiquée sur le sachet en aluminium ainsi que sur la boîte après PER. La date de péremption se rapporte au dernier jour du mois.

EVARREST ne doit pas être conservé à une température supérieure à 25 °C et ne doit pas être congelé.

EVARREST doit être conservé au sec pendant tout le temps précédant l'application afin d'éviter une pré-activation.
Le sachet en aluminium protège EVARREST de l'humidité et d'une contamination microbiologique.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient EVARREST ?

- Les substances actives sont les suivantes :
  - Fibrinogène humain (8,1 mg/cm^2)
  - Thrombine humaine (40 UI/cm^2)

- Les autres ingrédients sont :
  - Matrice composite (Polyglactine 910 et cellulose oxygénée régénérée)
  - Chlorhydrate d'arginine
  - Glycine
  - Chlorure de sodium
  - Citrate de sodium
  - Chlorure de calcium
  - Albumine humaine
  - Mannitol
  - Acétate de sodium

À quoi ressemble EVARREST et contenu de l'emballage

EVARREST est disponible sous forme de matrice pour colle de taille 10,2 cm x 10,2 cm. Boîte de 1.

Détenteur de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Omrix Biopharmaceuticals NV
Leonardo Da Vincilaan
15B-1831 Diegem
Belgique
Téléphone : + 32 2 746 30 00
Fax : + 32 2 746 30 01

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez contacter le fabricant :

Pharmacovigilance Department
Omrix Biopharmaceuticals Ltd
Plasma Fractionation Institute
Sheba Hospital, Tel Hashomer
Ramat Gan 52621, Israël
Téléphone : +972-3-5316512
Fax : +972-3-5316590

La dernière révision de cette notice a eu lieu en MM/AAAA

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Web de l'Agence européenne des médicaments : http://www.ema.europa.eu.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE, sur le site Web de l'Agence européenne des médicaments.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Mode d’emploi

À lire avant d'ouvrir l'emballage.

Manipulation d'EVARREST

EVARREST est prêt à l'emploi dans des emballages stériles et doit être manipulé stérilement dans des conditions aseptiques. Jeter les emballages endommagés car la re-stérilisation n'est pas possible.

Pour ouvrir l'emballage, retirer le sachet aluminium du carton, ouvrir soigneusement le sachet (décoller) en évitant tout contact avec l'intérieur du sachet ou avec le plateau blanc stérile contenant EVARREST.

Retirer le plateau blanc stérile du sachet et le placer sur le champ stérile.

Tenir fermement le plateau dans la paume de la main, en s'assurant que le côté avec les trous soit orienté vers le haut, et utiliser les onglets sur le côté du plateau pour retirer le haut du plateau avec l'autre main.

La partie inférieure du plateau contient EVARREST dont la face active est orientée vers le bas. La face active est d'apparence poudreuse. La face non active présente un motif d'ondes en relief.

S'assurer qu’EVARREST reste sec après ouverture de l'emballage. La matrice pour colle EVARREST peut rester sur le champ stérile afin d'être disponible pour une utilisation tout au long de l'intervention chirurgicale. EVARREST ne colle pas aux gants, pinces ou instruments chirurgicaux.

Conservation d'EVARREST

Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette.
Garder hors de vue et de portée des enfants.
Conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler.

Application d'EVARREST

Pour application épilésionnelle uniquement. EVARREST doit être appliqué en effectuant une compression manuelle ferme d’environ 3 minutes.

1. À l'aide de ciseaux stériles, découper soigneusement la matrice pour colle EVARREST à la taille et à la forme nécessaires pour s'adapter et maintenir le contact avec la zone de saignement et en débordant de la zone d'environ 1 à 2 cm. Garder la face active poudreuse de couleur blanche/jaune de la matrice pour colle EVARREST orientée vers le bas quand elle se trouve sur le plateau.

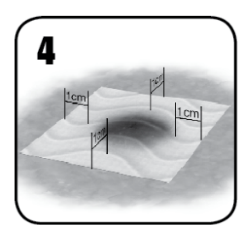


2. Si nécessaire, retirer l'excès de sang ou de liquide du site d'application afin d’améliorer la visibilité. La source du saignement doit être clairement identifiée car il faut s'assurer d'appliquer EVARREST directement sur la source du saignement en la recouvrant complètement. EVARREST peut être utilisé sur une zone de saignement actif.

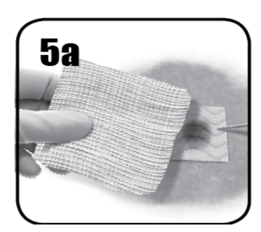
3. Appliquer la face active de la matrice pour colle EVARREST sur la zone de saignement en assurant un contact complet avec les tissus. Le produit est activé lors du contact avec du liquide, il adhère et s'adapte aux tissus.



4. Appliquer une matrice pour colle EVARREST de taille appropriée afin de couvrir entièrement la zone de saignement, avec un débordement d'environ 1 à 2 cm sur les tissus sans saignement, et permettre l'adhérence au site de la plaie.



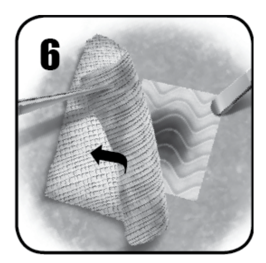
5a) Maintenir une gaze chirurgicale sèche ou humide ou des compresses de laparotomie sur la matrice pour colle EVARREST afin d'assurer le contact complet avec la surface de saignement.



5b) Afin d’assurer l'hémostase, effectuer immédiatement une compression manuelle suffisante sur toute la surface de la matrice pour colle EVARREST (y compris sur la zone de débordement) pour empêcher tout saignement. Maintenir la compression pendant environ 3 minutes, afin de contrôler le saignement.



6. Retirer délicatement la gaze chirurgicale ou les compresses de laparotomie du site d'application, sans affecter ni déplacer la matrice pour colle EVARREST ou le caillot. Inspecter la matrice pour colle EVARREST afin de vérifier que l'hémostase est obtenue et s'assurer qu'il n'y a pas de pli sur la zone de saignement. Si la position n'est pas satisfaisante, retirer la matrice pour colle EVARREST et utiliser une nouvelle matrice pour colle EVARREST. EVARREST restera en place et adhérera aux tissus, et sera résorbé.



7. Le site d'application doit être surveillé pendant l'opération afin de vérifier que l'hémostase est maintenue.

<u>Réapplication</u>

- Une ré-application peut être nécessaire s'il existe des plis ou des ondulations sur la matrice pour colle EVARREST. Si la position de la matrice pour colle EVARREST n'est pas satisfaisante, retirer la matrice pour colle EVARREST utilisée et répéter la procédure d'application ci-dessus avec une nouvelle matrice pour colle EVARREST.

- Si le saignement est dû à une couverture insuffisante de la zone de saignement, il est possible d'appliquer des matrices pour colle EVARREST supplémentaires. Appliquer en une seule couche et s'assurer que les bords recouvrent (d'environ 1 à 2 cm) la matrice pour colle EVARREST déjà en place.

- Si le saignement est dû à une adhérence incomplète aux tissus (lorsque le saignement persiste sous le pansement), retirer la matrice pour colle EVARREST et utiliser une nouvelle matrice pour colle EVARREST.

- Si le saignement persiste pendant ou après la durée de compression spécifiée, retirer la matrice pour colle EVARREST utilisée et inspecter le site de saignement. Si aucune autre mesure hémostatique primaire (techniques chirurgicales standard) ne semble être nécessaire, répéter la procédure d'application ci-dessus avec une nouvelle matrice pour colle EVARREST.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.